



Title	Epidemiologic and experimental evidences for Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis
Author(s)	井関, 和成
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41247
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	井 関 和 成
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 14162 号
学位授与年月日	平成10年10月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Epidemiologic and experimental evidences for <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastric carcinogenesis (<i>Helicobacter pylori</i> による胃癌発生に関する検討—疫学及び発がん実験の立場より—)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次 (副査) 教授 門田 守人 教授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

胃には従来常在菌は存在しないとされてきたが、1983年 Warren, Marshall により胃炎患者の前庭部粘膜より *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が初めて分離された。それ以来 *H. pylori* が萎縮性胃炎及び胃・十二指腸潰瘍の原因であることが明らかにされ、さらに最近では、胃癌発生を促進する可能性が指摘されるようになってきた。しかし、胃癌発生に対する *H. pylori* の関与と、その発癌促進機序については、いまだ不明な点が多い。そこで本研究では、胃癌発生に対する *H. pylori* の関与を疫学的手法を用いて検討するとともに、その発癌促進機序について *H. pylori* 感染により生成されるモノクロラミンの意義に焦点を絞り、化学発癌モデルにおいて検討した。

(方法)

(1) 胃癌発生に対する *H. pylori* の関与に関する検討：胃癌発生に対する *H. pylori* の関与を nested case-control study (追跡集団内での症例対照研究) の手法により検討した。1965年から1976年の間に、萎縮性胃炎の観察が可能な内視鏡的 Congo red 法を施行した健常者及び良性胃疾患患者773名を調査対象とした。大阪府がん登録との照合などにより、1994年12月末まで、平均19年7カ月(14-345カ月)追跡観察し、把握した胃がん罹患者を「症例」とした。「対照」は、症例と、性、年齢、検査時期、萎縮性胃炎の程度、腸上皮化生の程度を合わせて、同一調査対象から症例1例に対して、対照5例の割合で無作為に抽出した。症例・対照とも、初回検査時に採取した胃粘膜組織について、免疫化学染色により *H. pylori* の感染の有無を調べた。

(2) 胃粘膜傷害因子に関する検討：*H. pylori* は強力な urease 活性を有し、胃内で尿素を分解しアンモニアを発生する。従来はそのアンモニアが胃粘膜を傷害すると考えられてきたが、最近ではアンモニアが好中球由来の次亜塩素酸と反応して生成されるモノクロラミンがより強力な粘膜傷害因子として注目されている。そこで本研究では、発癌剤 *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) によるラットの胃癌発癌過程にモノクロラミンを生成させ、その効果を検討した。Wistar 系雄性ラット120匹に MNNG 溶液を25週間経口投与した後、ラットを無作為に6群に分け、以下の処置を施した。第1群はコントロールとして、水道水、標準飼料のみを与えた。第2群は胃内でモノクロラミ

ンを生成させるため、20%酢酸アンモニウム含有飼料と30 mM 次亜塩素酸ナトリウム溶液を経口摂取させた。第3群には20%酢酸アンモニウム含有飼料と30 mM 次亜塩素酸ナトリウム溶液を経口摂取させ、モノクロラミンの捕捉剤であるメチオニン(150 mg/kg)を、生理食塩水に溶解し皮下注射した。第4, 5, 6群にはそれぞれ、20%酢酸アンモニウム含有飼料, 30 mM 次亜塩素酸ナトリウム溶液, メチオニン(150 mg/kg)のみを単独投与した。実験開始52週に全てのラットを屠殺・剖検し、モノクロラミンの効果を検討した。

(成績)

(1) 胃癌発生に対する *H. pylori* の関与に関する検討:新たに胃癌発生が認められた「症例」は、29例(分化型18例, 未分化型11例)であった。「症例」群では、初回検査時に *H. pylori* 感染例が25例(86%), 「対照」群では、感染例は145例中87例(60%)であった。オッズ比は5.06(95% CI:1.45-17.58)で、*H. pylori* 感染が、胃癌発生に有意に関連していた。また胃癌組織型別にみると、オッズ比は分化型胃癌で10.43(95% CI:1.33-81.37), 未分化型胃癌で2.32(95% CI:0.43-5.82)で、分化型胃癌において特に強い関連が認められた。

(2) 胃粘膜傷害因子に関する検討:コントロールの第1群では、19匹中12匹(63%)に胃癌が認められたのに対し、アンモニアと次亜塩素酸ナトリウムの経口摂取により、モノクロラミンを生成させた第2群では、19匹全てのラットに胃癌が認められ、モノクロラミンにより胃癌の発生は有意に促進された。また、モノクロラミンにメチオニンを併用した第3群では、18匹中9匹(50%)胃癌がみられ、メチオニンの併用投与により、第2群に比し胃癌の発生は有意に抑制された。一方、アンモニア単独投与の第4群、次亜塩素酸単独投与の第5群、メチオニン単独投与の第6群では、それぞれ68%, 56%, 53%に胃癌がみられたが、第1群との間に有意差はみられなかった。組織学的には、モノクロラミンを生成させた第2群では、胃粘膜に著しいびらんが認められたが、メチオニンを併用投与した第3群では、びらんの形成は明らかに抑制されていた。以上の成績より、アンモニアと次亜塩素酸の経口摂取により、モノクロラミンを生成させると、著しい胃粘膜傷害が発生するとともに、胃癌の発生が促進されることが明らかになり、モノクロラミンの捕捉剤であるメチオニンが、モノクロラミンの発癌促進作用を抑制することを確認した。

(総括)

H. pylori が胃癌の発生に強く関与していることを疫学的に明らかにし、*H. pylori* より産生されたアンモニアと、好中球由来の次亜塩素酸とが反応して生成されるモノクロラミンが、胃癌発生を促進させることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

近年 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が萎縮性胃炎や胃・十二指腸潰瘍の原因であることが明らかにされ、さらに最近では胃癌発生を促進する可能性が指摘されるようになってきたが、その発癌促進機序についてはいまだ不明な点が多いのが現状である。

本研究では、萎縮性胃炎の広がり観察が可能な内視鏡的 Congo red 法を施行し、長期経過観察が可能であったコホート集団を用いて、疫学的に *H. pylori* が胃癌発生に強く関与していることを明らかにした。

さらにその発癌促進機序について *H. pylori* 感染により生成されるモノクロラミンの意義に注目し、化学発癌モデルを用いて、モノクロラミンが胃癌発生を促進することを明らかにした。

これらの結果は、*H. pylori* 感染により生成されるモノクロラミンの重要性を、*in vivo* で明らかにした最初の知見であり、*H. pylori* の発癌促進機序の解明に資すること大であり学位に値するものと考えられる。